

IB00/00388



PCT / IB 0 0 / 0 0 3 8 8
1 9. 06. 00 Mod. C.E. - 1-4-7

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

REC'D 19 JUN 2000

WIPO

PCT



09/937513

INV. IND.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. FM99 A 000205

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

29 MAG. 2000

Roma, li

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Ing. DI CARLO

[Handwritten signature]

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA
NUMERO BREVETTO

REG. A
RM 99 A 0000205

PRODOTTO A
DATA DI DEPOSITO
DATA DI RILASCIO

02/04/1999

A. RICHIEDENTE(I)
1) Denominazione
2) Denominazione

TECHNOPHARMA S.A.

D. TITOLO

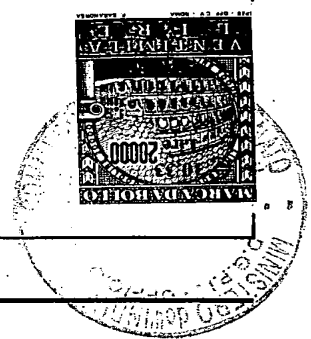
"Soluzione oftalmica viscosizzata con azione detergente sulle lenti a contatto".-

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Preparato oftalmico in collirio contenente uno più agenti viscosizzanti fisiologicamente accettabili aventi, in soluzione acquosa, un comportamento reologico non-newtoniano, come ad esempio sodio ialuronato, ed uno o più tensioattivi non-ionici fisiologicamente accettabili, come ad esempio poloxamer o polisorbati, che consente di evitare la formazione di depositi idrofobici sulle lenti a contatto dopo averle indossate, mantenendone la bagnabilità e la trasparenza e al tempo stesso, ne migliora la tollerabilità e ne riduce la capacità irritante.



M. DISEGNO

DESCRIZIONE

a corredo di una domanda di brevetto per invenzione avente per titolo:

"Soluzione oftalmica viscosizzata con azione detergente sulle lenti a contatto"

a nome: TECHNOPHARMA S.A.

Inventore: Amalio CANTORO

La presente invenzione riguarda una soluzione oftalmica viscosizzata con azione detergente sulle lenti a contatto. Più in particolare, l'invenzione concerne un preparato in forma di collirio che consente di evitare la formazione di depositi idrofobici sulle lenti a contatto dopo averle indossate, mantenendone la bagnabilità e la trasparenza, e che, al tempo stesso, ne migliora la tollerabilità e ne riduce la capacità irritante.

Qualsiasi tipo di lente a contatto, come è intuibile, costituisce un corpo estraneo posto sulla superficie oculare, e la sua tollerabilità da parte di chi la indossa è strettamente legata alla presenza ed alla qualità del film lacrimale preoculare. Quest'ultimo è una complessa struttura che ricopre la congiuntiva e la superficie esposta del globo oculare, risultante dalla cooperazione di uno strato solido, formato dal complesso di epitelio corneale e glicocalice (il rivestimento glicoproteico delle cellule epiteliali, costituito dalle loro secrezioni), con uno strato liquido, che costituisce il film lacrimale più strettamente detto. Lo strato solido ha la funzione di consentire l'adesione della parte fluida del film lacrimale alla superficie oculare, mentre lo strato liquido è formato a sua

Ing. Barzani G. Barzani
Roma s.p.a.

volta da tre strati sovrapposti, di diversa costituzione: lo strato mucoso, lo strato acquoso e quello lipidico.

Lo strato interno mucoso del film lacrimale fluido è costituito da una miscela di glicoproteine idratate (mucina), viscoelastiche, che rappresentano i tre quarti del film e che aderiscono allo strato solido citato, formando una superficie idrofila. Lo strato acquoso è la porzione intermedia del film lacrimale, che si distribuisce su detta superficie idrofila ed è composta essenzialmente da acqua, sali inorganici ed organici, zuccheri, proteine, enzimi ed altri biopolimeri di struttura complessa (quali le stesse mucine). Le sostanze disciolte in questo strato esplicano funzioni strutturali, osmotiche, tamponanti, nutritive e di difesa del film lacrimale nei confronti dei tessuti della superficie oculare. Lo strato lipidico esterno è formato da cere, acidi grassi ed esteri del colesterolo ed ha la funzione di stabilizzare il film lacrimale, controllandone la perdita d'acqua dovuta all'evaporazione.

La struttura a tre strati descritta costituisce un complesso sistema fisiologico, le cui funzioni principali sono quelle di proteggere la superficie dell'occhio, di mantenere l'idratazione, la lubrificazione e la pulizia della superficie corneale e di cooperare nel produrre una visione corretta. Il perfetto equilibrio ed il continuo rinnovamento del film lacrimale sono condizioni necessarie perché esso possa assolvere a tali funzioni. In particolare, si deve avere una costante ma non eccessiva evaporazione di acqua dalla superficie oculare, tale da mantenerne l'osmolarità attorno al valore fisiologico di circa 300 mOsm/l, ed il film lacrimale deve essere continuamente ridistribuito sulla superficie cor-

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

neale per effetto degli ammiccamenti. Ciò vale a maggior ragione nel caso dei portatori di lenti a contatto, in cui solo un film lacrimale stabile, sufficientemente spesso, regolarmente rinnovato, con un'adeguata composizione chimica e la giusta osmolarità può costituire il giusto ambiente per rendere biocompatibili la lente a contatto e la superficie oculare.

In condizioni fisiologiche normali, la velocità di produzione della porzione acquosa delle lacrime è, in situazioni di minima stimolazione, di circa 1 μ l al minuto, mentre il tempo di turn-over lacrimale in condizioni di quiete è di circa 16-20 minuti. Tale ricambio è invece più veloce in caso di irritazione oculare, ed è molto rallentato in corso di iposecrezione lacrimale. La presenza della lente a contatto sulla superficie oculare tende ad aumentare il ritmo della secrezione lacrimale, ed aumenta anche il ritmo di ammiccamento. Tuttavia, soggetti con problemi di tolleranza alle lenti a contatto tendono ad aumentare tale ritmo più lentamente o ad ammiccare in modo incompleto. Con l'uso prolungato, la lente può indurre un deterioramento della struttura del film lacrimale (anche a causa della maggiore esposizione all'evaporazione) e, di conseguenza, un ridotto rifornimento di lacrime ossigenate alla cornea ed una riduzione della tollerabilità della superficie oculare alla lente.

A loro volta, la riduzione del volume lacrimale disponibile per la superficie oculare e/o la presenza di un film lacrimale instabile aumentano la velocità di formazione di depositi sulla superficie oculare e sulla superficie interna della lente, e questi possono limitare sensibilmente la bagnabilità della lente stessa, accelerando la formazione di nuovi depo-

Ing. Barxano & Barxano
Roma s.p.a.

siti. In effetti, qualsiasi materiale che venga a contatto con un fluido biologico contenente proteine viene quasi istantaneamente ricoperto da un sottile film proteico; se un tale film, depositatosi sulla superficie della lente, ha il tempo di asciugarsi tra due ammiccamenti successivi, viene contaminato dai lipidi costituenti lo strato superficiale del film lacrimale. Si costituisce così un'area idrofobica sulla superficie della lente che è scarsamente bagnabile dal fluido lacrimale e che nel tempo riduce la trasparenza della lente stessa.

Una parte dei depositi idrofobici formati sulla lente può essere staccata ed allontanata dall'azione di sfregamento delle palpebre durante l'ammiccamento. Tuttavia, la parte che rimane aderente alla lente subisce una denaturazione proteica in seguito all'essiccamento, e può determinare la formazione di legami stabili tra i depositi stessi ed il polimero di cui è la lente costituita. Si instaura così un circolo vizioso, in cui la ridotta bagnabilità della lente a contatto conduce ad un aumento dei depositi su di essa e nell'occhio, e viceversa.

Pertanto, la lente a contatto che perde bagnabilità diventa meno trasparente, perde le caratteristiche ottiche originarie e non solo può dare cattiva visione ma può anche essere responsabile di processi irritativi ed infiammatori della superficie oculare, di intolleranza progressiva alle lenti, di modificazioni della struttura epiteliale congiuntivale con perdita delle cellule mucipare e di fenomeni allergici quali la congiuntivite giganto-papillare (GPC).

Per migliorare la tollerabilità delle lenti a contatto e ridurre il senso di irritazione e di secchezza corneale si usano normalmente le



Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

stesse soluzioni oftalmiche da instillare in gocce, note come lacrime artificiali, che vengono utilizzate per la terapia della sindrome dell'occhio secco o cheratocongiuntivite secca, una patologia dovuta in genere ad iposecrezione lacrimale senile, o all'impiego di alcuni farmaci sistemici. Nel caso più semplice tali preparati hanno unicamente un'azione umidificante, essendo costituiti da soluzioni saline fisiologiche, neutre ed isotoniche con il fluido lacrimale, a base di solo cloruro di sodio o di miscele bilanciate di vari elettroliti. Simili formulazioni conseguono gli scopi di aumentare il volume lacrimale, umidificare la superficie oculare, diluire i depositi di muco ed allontanare in piccola parte detriti e corpi estranei, ma hanno una durata d'azione ridottissima (dell'ordine di pochi minuti), perché la soluzione viene rapidamente drenata dal sacco congiuntivale.

Per superare l'inconveniente citato sono state introdotte varie formulazioni di lacrime artificiali viscosizzate mediante l'aggiunta di agenti ad elevato peso molecolare, normalmente polimeri idrosolubili di origine sintetica, semisintetica o naturale. A tale riguardo si è poi dimostrato sperimentalmente che una lacrima artificiale, per avere un elevato tempo di permanenza precorneale ed essere allo stesso tempo tollerata dal paziente, deve avere proprietà più simili possibile a quelle delle dispersioni di mucina, cioè deve comportarsi il più possibile come una sostanza muco-mimetica. Ciò richiede, in primo luogo, un comportamento reologico particolare, non-newtoniano, in cui la viscosità non si mantiene costante ma varia in funzione dello sforzo di taglio a cui il fluido è sottoposto.

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

In effetti, le glicoproteine del fluido lacrimale presentano, in soluzione acquosa, un'elevata viscosità in condizioni di riposo, cioè tra due ammiccamenti consecutivi, ed una viscosità molto bassa nel corso di un ammiccamento, cioè quando sottoposte ad uno sforzo di taglio. Tale comportamento reologico, tipico dei fluidi non-newtoniani e in particolare di quelli pseudoplastici, si traduce da una parte in elevati tempi di permanenza precorneale della lacrima in condizioni di riposo e, dall'altra, in un'ottima tollerabilità oculare e nella capacità di ridistribuirsi omogeneamente su tutta la superficie corneale per effetto di un ammiccamento.

Solo alcuni dei prodotti macromolecolari proposti come agenti viscosizzanti per lacrime artificiali sono realmente in grado di mostrare un comportamento non-newtoniano, e questi costituiscono attualmente gli ingredienti più largamente usati e preferiti. Tra questi, ad esempio, sono stati proposti polimeri carbossivinilici del tipo del Carbopol® (indicato anche con la denominazione comune di carbomer) da includere nella formulazione in ragione dello 0,05-0,25% in peso. Le soluzioni risultanti presentano un comportamento reologico non-newtoniano definito correntemente come "plastico", caratterizzato da un valore di soglia per la sollecitazione tangenziale, al di sotto del quale il flusso non avviene affatto.

I più diffusi agenti viscosizzanti in grado di dare soluzioni a comportamento reologico non-newtoniano sono, tuttavia, composti macromolecolari di origine naturale e tra questi, in primo luogo, i derivati della cellulosa (in particolare, esteri di cellulosa come la carbossi-

Eng. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

metilcellulosa, ed eteri di cellulosa, come la metilcellulosa ed i suoi derivati alcoolici, come l'idrossipropilcellulosa e l'idrossipropilmetilcellulosa) ed i glicosamminoglicani (in particolare, l'acido ialuronico, eventualmente in forma salificata). Quest'ultimo è un polisaccaride di origine naturale presente in molti tessuti e fluidi sia umani che animali, largamente utilizzato in preparati per uso oftalmico, in virtù dello spiccato comportamento pseudoplastico delle sue soluzioni acquose.

Tutti i preparati di lacrima artificiale sopra descritti, tuttavia, seppur in grado di limitare l'irritazione oculare e la sensazione di secchezza e di presenza di corpo estraneo tipici sia dell'occhio secco che delle reazioni di intolleranza alle lenti a contatto, ed esercitando una certa azione "lubrificante" nell'ammiccamento, non trattano in alcun modo il problema, che è di esclusivo interesse dei portatori di lente a contatto, della formazione di depositi idrofobici sulla lente, con conseguente riduzione della bagnabilità della stessa. Come già notato, tale problema non solo introduce l'inconveniente ulteriore di una progressiva perdita di trasparenza della lente a contatto, ma acuisce gli stessi problemi di tollerabilità sopra menzionati, innescando il circolo vizioso per cui l'aumento dei residui depositati sulla lente ne riduce ulteriormente la bagnabilità.

Il problema della pulizia della superficie delle lenti a contatto è stato finora affrontato soltanto al di fuori dell'occhio, con numerosi preparati ad azione detergente, disinfettante ed inumidente, da utilizzare esclusivamente sulle lenti dopo averle estratte. Tali preparati, che normalmente contengono adatti tensioattivi, oltre a tamponi e conservanti

Ing. Barrano & Ranardo
Roma s.p.a.

ed eventualmente anche altri agenti ausiliari, come addensanti o viscosizzanti, sono presentati come soluzioni di lavaggio per lenti a contatto e non prevedono l'applicazione diretta sulla superficie oculare. Al contrario, con la presente invenzione si propone una formulazione per uso topico oftalmico, in cui all'azione viscosizzante tipica delle lacrime artificiali note sia associata un'azione detergente sulla lente durante il suo uso, mediante l'inclusione nella formulazione di tensioattivi adatti ad essere somministrati direttamente sulla superficie oculare.

I tensioattivi utilizzabili per gli scopi dell'invenzione appartengono, in modo specifico, alla classe dei tensioattivi non-ionici, ampiamente usati in campo farmaceutico in virtù della loro limitata aggressività e di un soddisfacente rapporto tra potere detergente e potere irritante. Inoltre, nonostante l'applicazione di un tensioattivo direttamente sulle mucose oculari possa ragionevolmente prevedersi come irritante, nel caso dell'associazione secondo l'invenzione la contemporanea presenza dell'agente viscosizzante, dotato di proprietà mucomimetiche e mucoadesive, rende la formulazione detergente proposta inaspettatamente ben tollerata.

Forma pertanto oggetto specifico della presente invenzione una soluzione oftalmica viscosizzata e detergente per lenti a contatto contenente uno o più agenti viscosizzanti fisiologicamente accettabili aventi, in soluzione acquosa, un comportamento reologico non-newtoniano ed uno o più tensioattivi non-ionici fisiologicamente accettabili.

I tensioattivi non-ionici utili per l'attuazione dell'invenzione com-



Ing. Barrano & Zanardo
Roma s.p.a.

prendono in generale tutti quelli già noti per l'uso in campo farmaceutico, tra cui, in particolare, gli eteri di alcoli grassi e di oligoglucosidi (come ad es. gli alchilpoliglicosidi noti con il nome di "Triton"), gli esteri di acidi grassi e sorbitano (come gli "Span"), gli esteri di acidi grassi e glicerina (come ad es. il mono/distearato di glicerina o il glicerolmonolaurato), nonché i tensioattivi non-ionici etossilati, contenenti nella molecola catene di poliossietilene, e specificamente gli esteri di acidi grassi e sorbitano poliossietilati (cioè, i polisorbati, come ad es. i "Tween"), gli esteri di acidi grassi con poliossietilene (come ad es. gli stearati di poliossietilene), gli eteri di alcoli grassi con poliossietilene (ad es. l'etere laurilico poliossietilato), gli eteri di alchilfenoli con poliossietilene (ad es., l'ottilfenolo poliossietilato), i copolimeri a blocchi poliossietilene-poliossipropilene (noti anche con il nome di polossameri o poloxamer, come ad es. i "Pluronic"). Particolarmente preferiti per la tollerabilità e per il potere detergente delle formulazioni risultanti sono i polisorbati, come ad esempio il polisorbato 80 o Tween 80, e i poloxamer, come il poloxamer F-127 (o 407), il poloxamer F-68 (o 188) ed il poloxamer F-87 (o 237).

La soluzione oftalmica viscopulente dell'invenzione può contenere, in qualità di agenti viscosizzanti a comportamento reologico non newtoniano, uno o più composti macromolecolari fisiologicamente accettabili scelti tra acido ialuronico e suoi sali con metalli alcalini o alcalino-terrosi, eteri della cellulosa, come metilcellulosa, etilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossipropilmetilcellulosa (HPMC), esteri della stessa, come la carbossimetilcellulosa (CMC), nonché prodotti polisaccaridici

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

naturali come chitosani, gellani, alginati, e polimeri carbossivinilici del tipo del Carbopol® (o carbomer).

Ai preparati in collirio basati sull'associazione di agente viscosizzante ed agente tensioattivo secondo l'invenzione dovranno essere aggiunti uno o più agenti regolatori della tonicità, che portino la soluzione al giusto valore di osmolarità. A tale scopo possono essere utilizzati i prodotti convenzionalmente usati nella tecnica farmaceutica, quali, ad esempio, il cloruro di sodio o di potassio, il mannitolo, il sorbitolo, il destrosio, l'acido borico o altri sali dei metalli alcalini, come fosfati e citrati.

Altri ingredienti che possono essere aggiunti, analogamente a quanto già noto in generale per colliri, sono acidi o basi con funzioni di correttori di pH, nonché tamponi. In modo specifico, i tamponi dovrebbero portare il pH a valori compresi tra 4 e 8. Ad esempio, la soluzione viscopulente può essere tamponata con uno qualsiasi dei tamponi ben noti nella tecnica farmaceutica per l'uso oftalmico, ad esempio tampone fosfato o tampone trizma (tri-idrossimetil-amminometano), in maniera da avere un pH fisiologico, pari a 7,0-7,4.

Secondo alcune forme di realizzazione specifiche dell'invenzione, la formulazione proposta contiene ialuronato di sodio come agente viscosizzante e poloxamer come tensioattivo non-ionico, in quantità comprese tra lo 0,005% e lo 0,50% in peso per lo ialuronato di sodio e tra lo 0,010% ed il 2,0% in peso per il poloxamer. Un gruppo di composizioni preferite comprende i seguenti ingredienti nelle quantità sotto indicate (le percentuali essendo in peso):

sodio ialuronato	0,005-0,50	%
------------------	------------	---

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

poloxamer	0,010-2,0	%
sodio cloruro	0,10-0,90	%
sodio fosfato bibasico-12H ₂ O	0,010-0,10	%
acido fosforico	q.b. a pH=7,3	
acqua bidistillata	q.b. a 100	%

In considerazione del fatto che soluzioni detergenti a base di tensioattivi non-ionici sono già note per l'uso nella pulizia delle lenti a contatto al di fuori dell'occhio, e che simili soluzioni potrebbero, per motivi diversi da quelli esposti nel razionale della presente invenzione, contenere anche eccipienti con caratteristiche viscosizzanti, l'invenzione ha ulteriormente ad oggetto l'uso di una soluzione oftalmica contenente uno più agenti viscosizzanti fisiologicamente accettabili aventi, in soluzione acquosa, un comportamento reologico non-newtoniano ed uno o più tensioattivi non-ionici fisiologicamente accettabili per la produzione di un preparato oftalmico per la detersione delle lenti a contatto durante il loro uso. Tale preparato oftalmico ha di preferenza le caratteristiche opzionali già riportate, che formano oggetto delle rivendicazioni dipendenti.

Alcune forme di realizzazione specifiche dell'invenzione vengono descritte a titolo meramente esemplificativo nel seguito, assieme ai risultati delle sperimentazioni effettuate sulla soluzione viscosizzata e detergente proposta ed al confronto con altre soluzioni di diversa costituzione.

ESEMPIO

Soluzione oftalmica viscopulente a base di sodio ialuronato

Ing. Bassano G. Ranardo
Roma 24.11.61

e poloxamer F-127

Una formulazione particolarmente utile secondo l'invenzione, e le cui prestazioni sono state oggetto della sperimentazione presentata sommariamente nel seguito, ha la seguente composizione (le percentuali sono espresse in peso):

sodio ialuronato	0,050	%
poloxamer	0,500	%
sodio cloruro	0,80	%
sodio fosfato bibasico·12H ₂ O	0,012	%
acido fosforico	q.b. a pH=7,3	
acqua bidistillata	q.b. a 100	%

La soluzione sopra riportata, denominata MDV-22, è stata sottoposta ad una serie di studi e prove di confronto al fine di valutare in primo luogo la sua compatibilità con lenti a contatto commerciali di vario tipo, ed in secondo luogo la sua efficacia per gli scopi proposti e la sua tollerabilità in confronto a soluzioni prive o dell'agente viscosizzante o del tensioattivo, nonché a soluzione fisiologica. Alcuni risultati della sperimentazione condotta sono esposti nel seguito.

Prove di compatibilità chimico-fisica con le lenti a contatto

Allo scopo di valutare la compatibilità delle lenti a contatto (sia morbide che rigide) con la soluzione oftalmica viscopulente MDV-22 secondo l'invenzione, confrontandola con una soluzione fisiologica allo 0,9% di cloruro sodico in acqua bidistillata (denominata SOL-F nelle prove) sono state impiegate quattro tipologie di lenti a contatto della ditta Soleko (Italia): tre tipi di lenti morbide idrofile contenenti rispettiva-



Ing. Barrano & Ranardo
Roma s.p.a.

mente il 38%, il 55% ed il 70% di acqua (indicate nel seguito come SOL-38, SOL-55 e SOL-70) ed un tipo di lenti rigide gas-permeabili (indicate come SOL-RGP). I gruppi di lenti a contatto trattate per ogni esperimento erano costituiti da 10 lenti nel caso in cui si impiegava la soluzione MDV-22 e da 5 lenti se veniva impiegata la soluzione fisiologica (SOL-F).

I parametri delle lenti a contatto sottoposti a valutazione erano la trasmittanza alla luce e l'aspetto della superficie, incluso l'accertamento di eventuali difetti.

a. Studio delle modificazioni reversibili

La possibile induzione di modificazioni reversibili nelle lenti a contatto per effetto del trattamento con le due soluzioni in confronto è stata valutata con la seguente procedura: (a) le lenti in esame vengono tenute ad equilibrare con la soluzione salina di controllo (SOL-F), dopo di che si esegue una 1^a valutazione dei parametri in studio; (b) successivamente, le lenti vengono tenute a contatto con la soluzione oftalmica MDV-22, oppure ancora con la SOL-F di confronto, per 150 minuti (lenti morbide) o per 48 ore (lenti rigide gas-permeabili), ed al termine del periodo indicato si esegue una 2^a valutazione dei parametri; (c) infine si risostituisce la MDV-22 con la SOL-F (o con la SOL-F stessa nel caso dei confronti) e si fa immediatamente la valutazione definitiva (3^a valutazione).

I risultati della sperimentazione descritta, per quanto riguarda la trasmittanza della luce, sono riassunti nella seguente tabella.

(segue tabella)

Ing. Barrano & Barardo
Roma s.p.a.

TABELLA 1

Valutazione delle modificazioni reversibili: trasmittanza della luce

Lenti	Numero	Trattamento	Valutazione	Trasmittanza (%) \pm D.S.
SOL-38	10	MDV-22	1 ^a	98,0 \pm 0,3
			2 ^a	97,9 \pm 0,5
			3 ^a	97,6 \pm 0,5
SOL-38	5	SOL-F	1 ^a	98,0 \pm 0,4
			2 ^a	97,7 \pm 0,2
			3 ^a	97,5 \pm 0,1
SOL-55	10	MDV-22	1 ^a	97,2 \pm 0,4
			2 ^a	97,7 \pm 0,5
			3 ^a	97,5 \pm 0,3
SOL-55	5	SOL-F	1 ^a	98,0 \pm 0,3
			2 ^a	97,7 \pm 0,5
			3 ^a	97,5 \pm 0,2
SOL-70	10	MDV-22	1 ^a	95,8 \pm 0,3
			2 ^a	96,2 \pm 0,5
			3 ^a	95,7 \pm 0,4
SOL-70	5	SOL-F	1 ^a	96,1 \pm 0,4
			2 ^a	95,8 \pm 0,3
			3 ^a	95,9 \pm 0,5
SOL-RGP	10	MDV-22	1 ^a	94,9 \pm 0,4
			2 ^a	95,0 \pm 0,5
			3 ^a	94,7 \pm 0,6
SOL-RGP	5	SOL-F	1 ^a	95,3 \pm 0,3
			2 ^a	95,2 \pm 0,4
			3 ^a	95,3 \pm 0,5

Come si può vedere dai dati della tabella che precede, per nessuno dei tipi di lente a contatto valutati sono state evidenziate modifiche nei valori della trasparenza che risultino statisticamente significative, né tra le tre valutazioni (1a, 2a e 3a) fatte successivamente sulle lenti trattate con la soluzione MDV-22, né tra le lenti trattate con MDV-22 e quelle trattate con la SOL-F.

Per quanto riguarda la valutazione dell'aspetto e di eventuali difetti della superficie delle lenti, nessun difetto è stato evidenziato che

Ing. Barzani G. Barzani
Roma 24.11

sia attribuibile al trattamento con le soluzioni. Graffi e piccole deformazioni sono da ricollegare alle manipolazioni, ed infatti i segni di cui sopra sono stati presenti con la stessa diffusione sia nel gruppo controllo, trattato con la SOL-F che nel gruppo in prova, trattato con MDV-22.

b. Studio delle modificazioni irreversibili

La possibile induzione di modificazioni irreversibili nelle lenti a contatto per effetto del trattamento con le due soluzioni in confronto è stata valutata trattando ciascuna lente in esame con due gocce di soluzione MDV-22 o di SOL-F, ponendola poi in contatto con la SOL-F per 3 minuti prima di ripetere il trattamento con MDV-22 o con la SOL-F stessa. Per ciascuna lente in prova la sequenza è stata ripetuta per 30 volte, facendo in modo che la lente rimanesse fuori dalla SOL-F solo per 5 secondi totali. La Tabella 2 mostra i risultati della valutazione al termine della procedura descritta, in termini di trasmittanza della luce.

TABELLA 2

Valutazione delle modificazioni irreversibili: trasmittanza della luce

Lenti	Numero	Trattamento	Valutazione	Trasmittanza (%) \pm D.S.
SOL-38	10	MDV-22	Finale	97,5 \pm 0,7
SOL-38	5	SOL-F	Finale	97,4 \pm 0,3
SOL-55	10	MDV-22	Finale	97,7 \pm 0,6
SOL-55	5	SOL-F	Finale	97,7 \pm 0,5
SOL-70	10	MDV-22	Finale	95,0 \pm 0,4
SOL-70	5	SOL-F	Finale	94,9 \pm 0,4
SOL-RGP	10	MDV-22	Finale	95,3 \pm 0,4
SOL-RGP	5	SOL-F	Finale	95,6 \pm 0,4

Ing. Barzani G. Ranardo
Roma s.p.a.

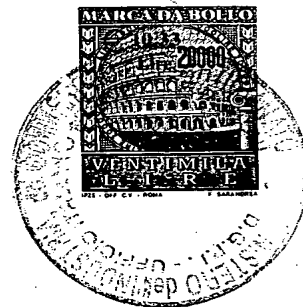
Anche nel caso della procedura di valutazione sopra descritta, nessuna differenza significativa è stata evidenziata sulla trasmissione della luce da parte delle lenti trattate con soluzione fisiologica o con la soluzione oftalmica viscopulente dell'invenzione.

L'esame di possibili difetti superficiali delle lenti ha evidenziato, come nella prova precedente, soltanto graffi e piccole deformazioni da ricollegare alle manipolazioni, oltre alla rottura di una lente (del gruppo trattato con SOL-70), anche questa dovuta alle manipolazioni.

Studi di tollerabilità acuta nel coniglio

La tollerabilità acuta oculare del collirio MDV-22 è stata valutata in conigli albinici New Zeland (Charles River, Calco, Italia), in confronto alla soluzione fisiologica allo 0,9% in cloruro di sodio (già indicata come SOL-F) e ad una soluzione oftalmica avente la stessa composizione del collirio MDV-22 ma dalla quale era stato eliminato lo ialuronato di sodio (denominata nelle prove soluzione MT).

I conigli sono stati divisi in 3 gruppi di 10 e trattati, dopo il periodo di acclimatazione iniziale, come segue. Il primo giorno si sono praticate 12 instillazioni di 0,05 ml ciascuna dei colliri in esame a distanza di 30 minuti una dall'altra nel fornice congiuntivale destro, mentre l'occhio controlaterale non trattato è servito da controllo. Lo stato dei tessuti oculari è stato valutato mediante il test di Draize (McDonald, T.O. e Shaddock J.A. Eye Irritation, In: Advances in Modern Toxicology, Vol. 4, a cura di Marzulli F.M. e Maiback H. I., John Wiley e Sons, New York 1977, pagg. 139-181). Le osservazioni sono state eseguite ogni ora a partire dalla prima somministrazione per 7 ore e poi 24, 48 e 72 ore



Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

dopo l'ultimo trattamento, assegnando punteggi arbitrari ai vari aspetti della congiuntiva palpebrale e bulbare, dell'iride e della cornea.

In esito alla prova descritta, per i conigli trattati con MDV-22 e con SOL-F non è stato riportato alcun arrossamento significativo della congiuntiva per tutto l'arco della sperimentazione. Al contrario, 4 dei 10 conigli trattati con soluzione MT priva di sodio ialuronato hanno mostrato iperemia congiuntivale alla 6^a ed alla 7^a ora dopo la prima instillazione. Per quanto riguarda gli altri tessuti oculari, non è stato evidenziato edema in nessuno dei conigli trattati, e normali sono risultati lo stato dell'iride e della cornea, nonché il materiale di spurgo, che si è mantenuto a livelli normali.

L'esperimento riportato ha permesso di confermare che la presenza di acido ialuronico permette di migliorare la limitata tollerabilità oculare dei tensioattivi. Si può ipotizzare che ciò sia una conseguenza delle proprietà reologiche e biologiche del polimero polisaccaridico viscosizzante, che non solo ha un forte potere di ritenzione di molecole d'acqua, ma presenta anche attività mucomimetica, è mucoadesivo, viscoelastico e può risultare efficace come riepitelizzante corneale.

Studi clinici di attività e di tollerabilità

Il preparato in collirio secondo l'invenzione è stato successivamente sottoposto a sperimentazione sull'uomo, per valutarne non solo l'efficacia nel ripristinare e poi mantenere la trasparenza delle lenti a contatto mentre queste sono indossate e nel mantenere l'equilibrio fisiologico del film lacrimale, ma anche i possibili effetti nei confronti dell'intolleranza alle lenti a contatto. Allo stesso tempo è stato operato

Ing. Barrano & Barardo
Roma s.p.a.

un confronto tra le prestazioni della soluzione viscopulente MDV-22 e quelle di due soluzioni oftalmiche aventi la stessa composizione ma prive, rispettivamente, di ialuronato di sodio (soluzione MT) e di tensioattivo (denominata soluzione MHA). Come ulteriore confronto, è stata considerata la soluzione fisiologica allo 0,9% di cloruro sodico in acqua bidistillata (già denominata SOL-F).

I pazienti inclusi nello studio erano portatori di lenti a contatto idrofile (morbide) o rigide gas-permeabili (RPG) con alterazioni del break-up time non invasivo (<10 sec.). Come è noto, la misura del tempo di rottura del film lacrimale dopo un ammiccamento, noto come break-up time o BUT, è uno dei più diffusi metodi di rilevamento di alterazioni nella stabilità del film lacrimale. I gruppi di portatori di lenti a contatto erano costituiti da 5 portatori di lenti idrofile e da 5 portatori di lenti rigide gas-permeabili, e la posologia dei vari prodotti in studio è stata di 2 gocce 4 volte al dì, dopo aver indossato le lenti a contatto.

I parametri valutati per quanto riguarda più direttamente l'efficacia del prodotto proposto come viscosizzante e detergente per le lenti a contatto erano il BUT non invasivo (misurato attraverso il Keeler Tearscope Plus, strumento impiegato per la valutazione non invasiva del film lacrimale) e la trasparenza delle lenti a contatto (misurata attraverso l'impiego di una lampada a fessura computerizzata). La misura del BUT è stata effettuata: a) al tempo 0, cioè subito dopo aver indossato la lente e prima dell'instillazione del collirio, b) 15 minuti dopo l'instillazione, c) 30 minuti dopo, e d) a 15 gg. dall'inizio della terapia, mentre la trasparenza delle lenti è stata valutata al tempo 0 e 2 ore dopo la prima

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

instillazione.

I risultati ottenuti per i due parametri citati sono riportati nella Tabella 3 (BUT) e nella Tabella 4 (trasparenza delle lenti) che seguono.

TABELLA 3

Break-up time (BUT) non invasivo prima e dopo il trattamento con i colliri in prova

Trattamento	Tipo di lente	BUT (sec)			
		0	15'	30'	15 gg.
MDV-22	idrofile	9±1	14±2	15±1	15±2
	RGP	8±2	12±1	14±2	14±1
MHA	idrofile	7±3	10±2	14±1	11±1
	RGP	8±2	9±1	10±1	10±2
MT	idrofile	8±1	11±1	10±1	10±2
	RGP	9±1	10±1	11±1	10±1
SOL-F	idrofile	8±2	8±1	7±1	8±2
	RGP	7±1	8±1	8±2	9±1

TABELLA 4

Trasparenza (%) delle lenti a contatto prima e dopo il trattamento con i colliri in prova

Trattamento	Tipo di lente	Trasparenza (%)±D.S.	
		0	2 ore
MDV-22	idrofile	100±5	96±6
	RGP	100±4	95±4
MHA	idrofile	100±3	70±6
	RGP	100±5	65±7
MT	idrofile	100±4	83±8
	RGP	100±3	84±6
SOL-F	idrofile	100±2	60±9
	RGP	100±3	58±8

Come si può notare dai dati sopra riportati, mentre la trasparenza delle lenti (valutata dopo due ore dopo averle indossate e misu-

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

rata in % rispetto al tempo 0) poteva essere ripristinata sia con il preparato dell'invenzione MDV-22 che, in una certa misura, con quello a base di solo tensioattivo (MT), solo il preparato MDV-22 permetteva, già 15 minuti dopo la prima instillazione, di portare il break-up time a valori fisiologici, il tutto indipendentemente dalla tipologia di lente a contatto.

I parametri che nella stessa serie di prove sono stati valutati per quantificare più direttamente la tollerabilità del prodotto in sé e la sua capacità di migliorare la tolleranza dei pazienti alle lenti, sempre in confronto con le tre formulazioni MHA (priva di tensioattivo), MT (priva di acido ialuronico) e SOL-F (fisiologica) erano due sintomi tipici degli stati di squilibrio del film lacrimale, il bruciore e la sensazione di corpo estraneo.

Le valutazioni sono state effettuate per entrambi i sintomi prima (al tempo 0) e dopo (a 15 giorni) l'inizio del trattamento, utilizzando in entrambi i casi una scala di intensità arbitraria, da 0 a 3 (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato, 3 = intenso). I risultati ottenuti per la valutazione del bruciore sono riportati nella seguente Tabella 5.

(segue tabella)



Ing. Barrano & Barabdo
Roma s.p.a.

TABELLA 5

uciore prima e dopo il trattamento con i colliri in prova

Grado di bruciore		Frequenza			
		Prima (0)		Dopo (15 gg.)	
		N. occhi	%	N. occhi	%
Assente (0)		12	60	18	90
Lieve (1)		4	20	2	10
Moderato (2)		3	15	0	0
Frequenza di bruciore intenso (3)		1	5	0	0
Trattamento	Assente (0)	11	55	7	35
	Lieve (1)	6	30	7	35
	Moderato (2)	3	15	4	20
	Intenso (3)	0	0	2	10
MDV-22	Assente (0)	12	60	9	45
	Lieve (1)	4	15	4	20
	Moderato (2)	3	15	4	20
	Intenso (3)	2	10	3	15
MHA	Assente (0)	13	65	10	50
	Lieve (1)	2	10	3	15
	Moderato (2)	2	10	3	15
	Intenso (3)	3	15	4	20
MT	Assente (0) può notare dalla Tabella 5, solo il preparato MDV-22 Lieve (1) Miglioramento nella frequenza del bruciore, che passa, In Moderato (2) Intenso (3)				
SOL-F	Assente (0) Al basso (assente), dal 60% al 90%. Per tutti gli altri Lieve (1) Al contrario un peggioramento: per MHA (MDV-22 alla Moderato (2) In Intenso (3) eliminato il tensioattivo) si passa dal 55% al 35%, per				

Come si può notare dalla Tabella 5, solo il preparato MDV-22 ha permesso un miglioramento nella frequenza del bruciore, che passa, nel suo grado più basso (assente), dal 60% al 90%. Per tutti gli altri prodotti si rileva, al contrario un peggioramento: per MHA (MDV-22 alla quale era stato eliminato lo ialuronato) si passa dal 55% al 35%, per SOL-F (soluzione fisiologica) si passa dal 65% al 50%. Per tutti gli altri prodotti si rileva un peggioramento: per MHA (MDV-22 alla quale era stato eliminato lo ialuronato) si passa dal 55% al 35%, per SOL-F (soluzione fisiologica) si passa dal 65% al 50%.

I risultati

Ing. Barzani G. Riccardo
Roma s.p.a.

TABELLA 6

Frequenza del senso di corpo estraneo prima e dopo il trattamento con i colliri in prova

Trattamento	Senso di corpo estraneo	Frequenza			
		Prima (0)		Dopo (15 gg.)	
		N. occhi	%	N. occhi	%
MDV-22	Assente (0)	15	70	20	100
	Lieve (1)	3	15	0	0
	Moderato (2)	2	150	0	0
	Intenso (3)	1	5	0	0
MHA	Assente (0)	13	65	10	50
	Lieve (1)	4	20	5	25
	Moderato (2)	1	5	3	15
	Intenso (3)	2	10	2	10
MT	Assente (0)	12	60	10	50
	Lieve (1)	6	30	6	30
	Moderato (2)	1	5	2	10
	Intenso (3)	1	5	2	15
SOL-F	Assente (0)	14	70	10	50
	Lieve (1)	4	20	4	20
	Moderato (2)	1	5	3	15
	Intenso (3)	1	5	3	15

Anche il sintomo del senso di corpo estraneo ha confermato i risultati già evidenziati con il bruciore. Solo il preparato MDV-22 ha permesso, dopo 15 giorni gg. di trattamento (con 2 gocce per 4 volte al giorno), di ottenere un miglioramento rispetto al valore basale: si passa in fatti dal 70% di assenza del sintomo al 100%. Per tutti gli altri preparati si è avuto invece un peggioramento: l'uso del collirio a base di acido ialuronico (MHA) ha ridotto la frequenza di assenza del sintomo dal 65% al 50%, quello del collirio a base di tensioattivo (MT) dal 60% al 50% e quello della soluzione fisiologica (SOL-F) dal 70% al 50%.

I risultati sperimentali che precedono confermano l'efficacia

Ing. Parrano G. Parrano
Roma s.p.a.

delle soluzioni oftalmiche secondo l'invenzione nel mantenimento e nel ripristino della bagnabilità delle lenti a contatto, e quindi del loro stato di pulizia e di trasparenza e, al tempo stesso, la loro attività nel ridurre i fenomeni di irritazione e di intolleranza alle lenti stesse.

La presente invenzione è stata descritta con riferimento ad alcune sue forme di realizzazione specifiche, ma è da intendersi che variazioni o modifiche potranno essere ad essa apportate dagli esperti nel ramo senza per questo uscire dal relativo ambito di protezione.

UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Marina Banchetti
(n° d'iscr. 453)

Marina Banchetti

Ing. Bassano & C. Zanardo
Roma s.p.a.

